

KAZUISTIKA

Glukokinázový diabetes u dětí

Glucokinase diabetes in children

Kateřina Woznicová¹, Jiří Strnadel¹, Štěpánka Průhová², Jan Pavlíček^{1,3}, Michal Hladík^{1,3}

¹Klinika dětského lékařství,
FN Ostrava

²Pediatrická klinika 2. LF UK
a FN Motol, Praha

³Lékařská fakulta,
Ostravská univerzita,
Ostrava

SOUHRN

Woznicová K, Strnadel J, Průhová Š, Pavlíček J, Hladík M. Glukokinázový diabetes u dětí

Glukokinázový diabetes je monogenně podmíněná forma diabetu vznikající na podkladě nosičství patogenní varianty v genu *GCK*, kódujícím enzym glukokinázu. Je to jeden z typů MODY diabetu (maturity onset diabetes of the young), který představuje heterogenní skupinu onemocnění, jehož prevalence činí zhruba 2–3 % ze všech pacientů s diabetem manifestovaným do 30 let věku v evropských zemích. Charakteristický je autosomálně dominantní typ dědičnosti a časný začátek (první záchyt hyperglykemie nejčastěji v období puberty či časně dospělosti). Glukokinázový diabetes představuje 65 % všech pacientů s MODY diabetem v České republice a je nejčastěji diagnostikován u dětí a dospívajících, díky nimž se následně prokáže tato forma diabetu u dalších členů rodiny. Charakteristická je mírná chronická hyperglykemie u jinak asymptomatických jedinců, kterou ve většině případů není potřeba léčit. Kazuistika popisuje náhodné zachycení hyperglykemie u osmileté dívky s malým vzrůstem, kde po sérii vyšetření byla prokázána patogenní varianta v genu pro glukokinázu.

Klíčová slova: maturity onset diabetes of the young, GCK, hyperglykemie

SUMMARY

Woznicová K, Strnadel J, Průhová Š, Pavlíček J, Hladík M. Glucokinase diabetes in children

Glucokinase diabetes is a form of monogenic diabetes, caused by a heterozygous pathogenic variant in the *GCK* gene, which encodes the enzyme glucokinase. It is a part of MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) diabetes, which is a heterogeneous group of disorders whose overall prevalence is estimated to 2–3 % of the European diabetic population with manifestation of diabetes until 30 years of age. The clinical features include typically an autosomal dominant inheritance and young age of onset (usually first occurs in adolescence or early adulthood). Glucokinase diabetes is one the most common MODY subtypes, accounting for 65 % of patients with MODY in the Czech Republic. Being diagnosed in adolescents and young adults, it may lead to identifying other cases in family members. A chronic mild hyperglycemia is typical for otherwise asymptomatic patients. Most of these cases do not require any treatment. In the case report we present a case of a randomly found hyperglycemia in an 8-year-old female with short stature. After a series of medical tests, a pathogenic variant in the *GCK* gene was identified.

Key words: Maturity Onset Diabetes of the Young, GCK, hyperglycemia

Korespondenční adresa:

MUDr. Kateřina Woznicová
Klinika dětského lékařství
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava-Poruba
katerina.woznicova@fno.cz

ÚVOD

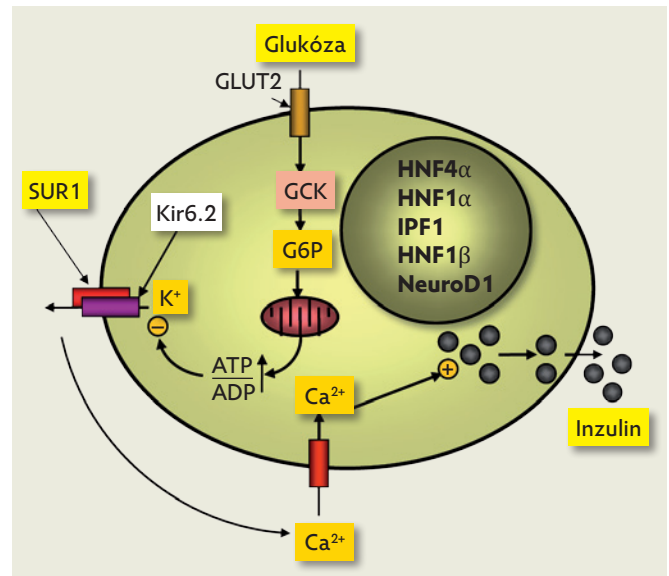
Diabetes MODY (maturity onset diabetes of the young) byl poprvé popsán v roce 1974. V rámci klasifikace diabetu jej řadíme mezi ostatní formy diabetes mellitus (DM) způsobené genetickou změnou, tj. monogenní diabetes.⁽¹⁾ Tvoří zhruba 2–3 % z celkového počtu pacientů s diabetem diagnostikovaným do 30 let věku, často ale bývá nesprávně zařazen jako diabetes 1. nebo 2. typu.^(2,3) Podstata onemocnění spočívá v nosičství heterozygotní patogenní varianty v jednom z genů zapojených do vývoje nebo metabolismu β -buněk pankreatu, což má vliv na sekreci inzulínu.⁽⁴⁾ Typický je nález diabetu nebo hyperglykemie v časném věku u probanda a současně alespoň u jednoho člena rodiny před 40. rokem života, což odpovídá autosomálně dominantnímu typu dědičnosti.⁽⁵⁾ Vzácně se můžeme setkat i s případy bez rodinné anamnézy, kde je patogenní varianta v některém z MODY genů prokázána *de novo*.⁽⁶⁾ Základní rozdíl oproti diabetu 1. typu spočívá v nepřítomnosti autoprotilátek proti ostrůvkovým buňkám pankreatu (např. antiGAD, IAA, ICA, ZnT8). U MODY diabetu nebývá acanthosis nigricans, obezita ani inzulínová rezistence, které se obvykle vyskytují u pacientů s diabetem 2. typu.⁽⁷⁾ Stanovení správné diagnózy pomocí molekulárně genetického vyšetření je naprosto zásadní pro výběr vhodné terapie a další prognózu pacienta.^(4,8)

Kdy zvažovat u pacienta MODY diabetes:⁽¹⁾

1. Pozitivní rodinná anamnéza DM (porucha glukózové tolerance, gestační diabetes, mírná hyperglykemie nalačno) a manifestace onemocnění do 40. roku života.
2. Manifestace diabetu (hyperglykemie) bez známek diabetické ketoacidózy.
3. Trvalá stacionární mírná hyperglykemie.
4. Nepřítomnost autoprotilátek proti ostrůvkovým buňkám pankreatu – anti-GAD, IA2, IAA, ICA, ZnT8.

PATOFYZIOLOGIE VZNIKU MODY DIABETU

MODY diabetes vzniká mutací genů kódujících proteiny, které jsou nezbytné pro správnou funkci β -buněk. Dochází tedy buď k porušení produkce, anebo sekrece inzulínu.⁽¹⁾ Ta je ovlivněna metabolismem a aktuální koncentrací glukózy v krvi. Glukóza vstupuje do β -buněk pankreatu pomocí nízkoafinity transportéru GLUT2. Pomocí enzymu glukokinázy dochází k fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát



Obr. 1: Základní funkce β -buňky. Glukóza vstupuje do β -buňky glukózovým transportérem GLUT2 podle koncentračního gradientu. Metabolismus glukózy v β -buňce zahajuje enzym glukokináza (GCK), který bývá s mírnou nadsázkou označován jako „senzor“ β -buňky pro glukózu. Metabolizace glukózy následně probíhá v dalších krocích v mitochondriích a vyústí ve zvýšení poměru ATP : ADP. Tento poměr je klíčovým podnětem pro změnu konformace napěťově řízeného draslíkového kanálu β -buňky. Ten má dvě složky – vnitřní, zvanou Kir6.2, a regulační, označenou jako SUR1 (sulfonylureový receptor). Snížení prostupnosti draslíkového kanálu depolarizuje buněčnou membránu, což otevře vápníkový kanál a zvýší intracelulární koncentraci kalcia. To je poslední podnět pro exocytózu inzulínu z intracelulárních granúl. Volně upraveno dle⁽¹⁰⁾.

(G6P). Oxidace G6P při glykolýze a následné zpracování v Krebsově cyklu vede k produkci ATP. Zvýšením poměru ATP/ADP se uzavírá ATP-senzitivní draslíkový kanál. Uzavřením draslíkového kanálu dochází ke změně membránového potenciálu a otevření kalciového kanálu a toku vápenatých iontů do nitra β -buňky, čímž je spuštěna exocytóza inzulínu ze sekrečních granúl (obr. 1).⁽⁹⁾

Důležitou úlohu hrají v β -buňce transkripční faktory (hepatocytární nukleární faktor HNF1A, HNF1B, HNF4A a další), které jsou součástí transkripční regulační sítě. Úlohou transkripčních faktorů je kontrola správné funkce β -buněk a také exprese řady genů kódujících proteiny, zapojených do transportu a metabolismu glukózy.⁽¹¹⁾

KLINICKÉ TYPY MODY DIABETU

Ačkoli bylo doposud identifikováno nejméně 14 genů spojených se vznikem MODY diabetu, pro klinickou praxi má význam jen 4–5 genů. Jednotlivé typy se liší v klinických projevech, patofyziologii vzniku, extrapankreatické manifestaci, riziku komplikací, prognóze a způsobu léčby. I přes zmíněné odlišnosti mají podtypy MODY mnoho společného, proto je můžeme rozdělit na základní 2 skupiny dle genu, který je mutován (tab. 1):^(5,12)

Glukokinázový diabetes (GCK diabetes či MODY 2) představuje nejčastější formu MODY, je způsoben patogenní variantou v genu pro glukokinázu, což vede k mírné chronické hyperglykemii s minimální progresí v průběhu života.⁽¹³⁾

Diabetes transkripčních faktorů je zastoupen zejména HNF1A-MODY a HNF4A-MODY. Transkripční faktory regulují expresi mnoha genů, kromě β -buněk jsou zodpovědné za normální funkci jater, ledvin a exokrinní části pankreatu. V β -buňkách pankreatu pak zejména regulují produkci a sekreci inzulínu a transport a metabolismus glukózy.^(11,13)

GLUKOKINÁZOVÝ DIABETES (GCK-MODY NEBO MODY 2)

Glukokinázový diabetes je nejčastější formou MODY diabetu u dětí.^(14,15) V České republice tvoří 65 % z celkového počtu pacientů s MODY diabetem. U dětí a adolescentů představuje přes 50 % případů náhodně zachycené hyperglykemie.⁽¹⁶⁾ Příčinou vzniku je heterozygotní nosičství patogenní varianty v genu

pro glukokinázu, kódujícím enzym, který katalyzuje fosforylaci glukózy na glukóza-6-fosfát a bývá označován jako „glukózový senzor“ β -buněk pankreatu.^(17,18) Důsledkem mutace je snížená citlivost β -buněk na hyperglykemii a sekrece inzulínu je zahájena až při vyšší hladině glykemie než obvykle.^(19,20) Dědičnost tohoto diabetu je autosomálně dominantní. Závažnější formou je homozygotní nosičství patogenní varianty, která způsobí vznik novorozeneckého diabetu s celoživotní nutností terapie inzulínem.⁽²¹⁾

Klinický obraz

Pacienti s výše popsaným genetickým defektem mají trvale zvýšenou glykemii od narození s minimální progresí v průběhu života. Hodnota glykemie nalačno bývá v rozmezí 5,5–9 mmol/l. Většina pacientů je zcela asymptomatická a hyperglykemie je zjištěna náhodně při rutinním vyšetření z jiné indikace.⁽⁵⁾ Komplikace ve smyslu mikrovaskulárních a makrovaskulárních změn jsou vzácné.^(22,23)

Kdy zvažovat glukokinázový diabetes:⁽¹⁾

1. Glykemie nalačno v rozmezí 5,5–8 mmol/l.
2. Mírný vzestup glykemie při oGTT (orální glukózový toleranční test) mezi 0. a 120. minutou (většinou o méně než 3 mmol/l).
3. Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} nad horní hranici normy (až do 56 mmol/mol).
4. Pozitivní rodinná anamnéza hyperglykemie.
5. Absence autoprotilátek anti-GAD, IAA, IA2, případně ZnT8.

Tab. 1: Přehled častých typů MODY diabetu

Gen	Diabetes transkripčních faktorů			Glukokinázový diabetes
	HNF1A	HNF1B	HNF4A	GCK
Chromozom	12q24.31	17q12	20q13.2	7p13
Klinické projevy	Snížený renální práh pro glukózu, polyurie, polydipsie, glykosurie	Renální cysty, malformace genitálu, dna	Makrosomie plodu, novorozenecká hypoglykemie, dyslipidemie	Mírná chronická hyperglykemie
Věk při diagnóze	Většinou < 25 let			Náhodný nález, často v období puberty
Léčba	Dieta, PAD, inzulín	Inzulín	PAD	Bez nutnosti terapie
Komplikace	Běžně			Vzácně
Frekvence výskytu mezi pacienty s MODY v ČR	16 %	6,5 %	7,5 %	65 %

MODY – maturity onset diabetes of the young; PAD – perorální antidiabetika

Diagnostika a léčba

V případě, že pacient splňuje výše uvedená kritéria, je doporučeno molekulárně genetické vyšetření vzorku DNA k průkazu monogenního diabetu. U dětí s geneticky potvrzenou diagnózou je vhodná dispenzarizace diabetologem s pravidelnými kontrolami 1× ročně. Farmakoterapie není při nekomplikovaném průběhu GCK-MODY indikována. Dieta nemá zásadní vliv na ovlivnění glykemie.⁽²⁴⁾ Doporučuje se zdravý životní styl, zejména prevence obezity.⁽²⁵⁾ Jiná je situace v těhotenství, kdy terapie inzulinem může být potřebná k ochraně plodu, který MODY nezdědil. V případě, že matka má GCK-MODY, ale plod variantu v genu pro glukokinázu nenese, bude plod reagovat na dlouhodobé vystavení hyperglykémii zvýšenou sekrecí inzulinu, což povede k nadměrnému růstu a následné makrosomii. Naopak, pokud plod nese stejnou variantu, je před vznikem makrosomie ochráněn.⁽²⁶⁾ Zda bude matka s GCK-MODY léčena inzulinem, rozhoduje zejména velikost plodu při pravidelných ultrazvukových kontrolách.⁽¹⁾

Genetika

Molekulárně genetické vyšetření potvrzující klinické podezření na MODY diabetes se v České republice provádí např. v Laboratoři molekulární genetiky Pediatrické kliniky 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy (www.Lmg.cz). Vyšetření se provádí buď cíleně pomocí PCR a Sangerova sekvenování konkrétní varianty vyskytující se například v rodině, nebo pomocí sekvenování nové generace pomocí panelu genů pro monogenní diabetes. Potenciálně patogenní varianty se vždy potvrzují Sangerovým sekvenováním a klasifikují podle aktuálně platné klasifikace nalezených variant (ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics z roku 2015).⁽²⁷⁾ V českém národním registru osob s monogenním diabetem je k 31. 8. 2020 vedeno 1501 rodin s klinickým podezřením nebo již prokázaným monogenním diabetem. Dosud bylo geneticky diagnostikováno v České republice 638 rodin s MODY diabetem. GCK-MODY představuje 65 %, HNF1A-MODY 16 %, HNF4A-MODY 7,5 % a HNF1B-MODY 6,5 % potvrzených případů. Velmi vzácně se vyskytují i patogenní varianty v jiných genech pro monogenní diabetes. V rámci srovnání s ostatními typy diabetu představuje monogenní diabetes 2–3 % dětí s diabetem (např. v registru ČENDA – Českém národním registru dětí s diabetem je to přesně 2,9 %)⁽²⁸⁾ a kolem 2 % dospělých osob s diabetem do 30 let věku. Glukokinázový diabetes patří jednoznačně mezi nejčastěji zachycené typy MODY. V některých

oblastech České republiky je záchyt MODY diabetu poměrně vysoký a některé varianty se vyskytují endemicky a jejich původ byl prokázán mnoho set generací zpět.^(29,30)

KAZUISTIKA

V ordinaci dětského endokrinologa byla vyšetřena osmiletá dívka, která byla odeslána praktickou lékařkou pro malý věrůst. V osmi letech měřila 113 cm (–3,2 SDS). V rodině se vyskytuje menší věrůst u rodičů i prarodičů. Matka je sledována pro diabetes 2. typu na dietě, v posledních 6 letech byla léčena metforminem. Na základě provedených vyšetření dívky (hormonální profil, stanovení kostního věku, karyotypu, vyšetření *SHOX* genu) a vzhledem k výšce rodičů byl stav zhodnocen jako familiární malý věrůst. Náhodným nálezem byla hodnota glykemie nalačno 6,7 mmol/l. Opakovaný odběr potvrdil zvýšenou glykémii nalačno i zvýšenou hladinu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} 47 mmol/mol. Při oGTT došlo pouze k mírnému vzestupu glykemie mezi 0. a 120. minutou (o 2,5 mmol/l). Negativní byly specifické auto-protilátky proti ostrůvkovým buňkám pankreatu (anti-GAD, IAA, ICA, IA2). Pro přetrvávající zvýšené hodnoty glykemie nalačno, kolísající hodnoty glykovaného hemoglobinu a pozitivní rodinnou anamnézu diabetu byl v diferenciální diagnostice zvažován glukokinázový diabetes. Pomocí molekulárně genetického vyšetření byla prokázaná heterozygotní patogenní varianta p.Gly318Arg v genu pro glukokinázu. Tato varianta (dříve označována jako mutace) je kauzální pro glukokinázový diabetes. V dalším průběhu bylo doplněno genetické vyšetření u matky, které prokázalo stejný typ patogenní varianty. Matka byla do stanovení diagnózy léčena perorálními antidiabetiky, která byla následně vysazena beze změny laboratorních hodnot kompenzace diabetu. Dívka je trvale sledována, kontroly jsou indikovány 1× ročně. Při kontrolách hodnoty glykemie nepřevyšují 8 mmol/l, hodnoty glykovaného hemoglobinu kolísají v rozmezí 42–47 mmol/mol. U dívky nebyla zahájena medikamentózní terapie, doporučena byla pouze režimová opatření, zejména prevence obezity.

ZÁVĚR

Glukokinázový diabetes je nejčastější formou MODY diabetu u dětí. Onemocnění je charakteristické mírnou hyperglykemií. Při došetření hraje důležitou roli hladina glykovaného hemoglobinu, orálně glukózový

toleranční test a nepřítomnost autoprotolátů proti ostrůvkovým buňkám pankreatu. Diferenciálně diagnosticky je vždy nutno vyloučit diabetes 1. typu. Konečnou diagnózu glukokinázového diabetu potvrdí až molekulárně genetické vyšetření. Prognóza

je dobrá, pacienti jsou dlouhodobě bez komplikací a většinou postačuje konzervativní sledování bez terapie. Genetické vyšetření je v České republice podpořeno grantem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV NV18-01-00078. |

LITERATURA

1. **Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, et al.** Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén 2016: 372–382.
2. **Cambridge PJ.** Diabetes Mellitus and Heredity. *BMJ* 1928; 2: 738–41.
3. **Tattersall RB.** Mild familial diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998; 15: 1–4.
4. **Fajans SS, Bell GI.** MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34(8): 1878–84.
5. **Hattersley AT.** Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998; 15: 15–24.
6. **Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al.** De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57(3): 480–4.
7. **Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT.** Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546–553.
8. **Shepherd M.** Our evolving understanding of monogenetic diabetes: possibilities of improving glycaemic control following transfer from insulin to sulphonylureas. *Prim Care Diabetes* 2008; 2(2): 87–90.
9. **Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, et al.** Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med* 2016; 70(5): 193–200.
10. **Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345(13): 971–980.
11. **Sanyour M, Phillipson LH, Naylor R.** Monogenetic diabetes in children and adolescents: Recognition and treatment options. *Current Diabetes Rep* 2018; 18(8): 1–13.
12. **Urakami T.** Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2019; 12: 1047–1056.
13. **Průhová Š, Lebl J.** Kapitola z knihy: Trendy soudobé diabetologie. Svazek 11. Praha: Galén 2007.
14. **Průhová Š, Dušátková P, Šumník Z, et al.** Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 529–35.
15. **Průhová Š, Ek J, Lebl J, et al.** Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4A, GCK and HNF-1A. *Diabetologia* 2003; 46: 291–295.
16. **Feigerlová E, Průhová Š, Dittertová L, et al.** Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 446–452.
17. **Matschinski FM, Glaser B, Magnuson MA.** Pancreatic β -cell-glucokinase: closing the gap between theoretical concepts and experimental realities. *Diabetes* 1998; 47: 307–315.
18. **Nolan CJ, Prentki M.** The islet β -cell: fuel responsive and vulnerable. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 285–291.
19. **Velho G, Froguel P, Clement K, et al.** Primary pancreatic β -cell secretory defect caused by mutation in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992; 340: 444–448.
20. **Byrne MM, Sturis J, Fajans SS, et al.** Altered insulin secretory responses to glucose in subjects with a mutation in the MODY 1 gene on chromosome 20. *Diabetes* 1995; 44: 699–704.
21. **Gloyn AL.** Glucokinase (GCK) mutation in hyper- and hypoglycaemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia in infancy. *Human Mutat* 2003; 22: 353–362.
22. **Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al.** Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycaemia. *JAMA* 2014; 311(3): 279–86.
23. **Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al.** Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997; 40(2): 217–24.
24. **Hattersley AT.** Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5(5): 476–81.
25. **Hattersley AT, Bruining J, Shield J, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenetic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 352–360.
26. **Velho G, Hattersley AT, Froguel P.** Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY 2) kindreds but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia* 2000; 43: 1060–1063.
27. **Richards S, Aziz N, Bale S, et al.** Committee ALQA. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405–424.
28. **Šumník Z, Venháčová J, Škvor J, et al.** ČENDA Project Group. Five years of improving diabetes control in Czech children after the establishment of the population-based childhood diabetes register ČENDA. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(1): 77–87.
29. **Dusatkova P, Pruhova S, Borowiec M, et al.** Ancestral mutations may cause a significant proportion of GCK-MODY. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(6): 489–98.
30. **Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z, et al.** Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(8): 529–35.